Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY
MAR
8
1938
LIBRARY

Thrombose und ihre therapeutische Beeinflussung durch Calcium

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Karl Schönsiegel
Mannheim

Heidelberg 1937
Buch- und Kunstdruckerei Dr. Johannes Hörning

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

Dekan:
Prof. Dr. Runge

Referent:
Prof. Dr. Zukschwerdt

Meinen lieben Eltern

Bisher wurde das Thromboseproblem von der pathologisch-anatomischen Seite aufgefaßt, man erhielt Aufschluß über Entstehungsursachen, die da sind, Blutstromverlangsamung, Veränderung der Blutbeschaffenheit und Alteration, resp. Schädigung der Gefäßwand, jedoch um das Wesen der Embolie hat man sich kaum gekümmert. Gerade sie macht die Thrombose zur tödlichen Krankheit. Durch die von Wo. Ostwald neu aufgegriffene kolloidchemische Forschungsrichtung will man der Lösung des Problems wesentlich näher gekommen sein. In der Tat haben Stuber und Lang durch einwandfreie experimentelle Untersuchungen bekräftigt, daß nach den neuesten Anschauungen über die Gerinnungsstörungen zwischen Blutgerinnung und Thrombose doch viel engere Beziehungen bestehen.

Schon Graham sprach 1864 in seinen Versuchen von einer Synärese und meinte damit den bei der Alterung von Gelen auftretenden Vorgang der Retraktion und Serumausscheidung. Neben der dem Gel innewohnenden Kraft sich zu retrahieren macht er noch hierbei die an den Grenzflächen und Grenzkanten wirkenden adsorptiven Kräfte verantwortlich. Für den ersten Faktor der Thrombogenese, die Blutstromverlangsamung, ist hier folgendes zu bemerken: Aus einfachen physikalischen Versuchen heraus hat man erkannt, daß die Benetzbarkeit mit der Zeit der Benetzung wächst, so daß also bei Stillstand des Blutes oder Stromverlangsamung es viel eher zu einer Steigerung der Anziehungskräfte der Gefäßwand kommen kann, als wenn die beschleunigende, forttreibende Kraft des Blutstroms dem entgegenwirkt.

Auch weist schon Liesegang darauf hin, daß beim Fließen einer Lösung in einem Rohr sich die Wandzone ganz anders verhält als eine mehr im inneren gelegene Zone. Neben der Thrombocytenzahl wäre ferner zu beobachten, ob eine Resistenzverminderung der Leukocytenzahl eine Agglutination herbeiführt. Ebert und Schimmelbusch konnten nachweisen, daß Thrombocyten und Leukocyten bei Stauungszuständen sich hauptsächlich in der Randzone des Blutstroms finden. Lampert erklärt diesen Vorgang mit der Oberflächenaktivität dieser Formelelemente. Die Anziehung der geringen Oberflächenkräfte der Gefäßwand ist zu klein, um auf die in ihrer Resistenz unverän-

derten Thrombocyten während des Vorbeifließens schon einen störenden Einfluß auszuüben; sie werden nur nach der Randzone hingezogen.

Als zweiter Faktor, der eine Thrombose erzeugen kann, gilt die Veränderung der Blutflüssigkeit. Tannenberg und Fischer-Wasels sehen darin einen Punkt, welcher für die Thromboseentstehung immer notwendig ist in dem Sinne, daß eine erhöhte Viskosität der Blutplättchen bewirkt wird. Diese erhöhte Klebrigkeit beruht offenbar auf einer Schädigung derselben. Klebrigkeit ist ja ganz allgemein ausgedrückt durch gegenseitige Beeinflussung von Grenzflächenkräften und der Widerstandskraft der Thrombocyten bedingt.

Die bisher geschilderten Faktoren rufen indessen für sich noch keine Thrombose hervor, sondern schaffen zunächst nur eine Bereitschaft zu einer solchen. Zur tatsächlichen Thrombose kommt es erst, wenn als dritter Hauptfaktor die Gefäßwandveränderung hinzutritt. Hier müssen wir zwischen den mechanischen Veränderungen (Rauhigkeit) und den Schädigungen der Innenwand unterscheiden. Virchow, Ribbert, Ebert und Schimmelbusch sind der Ansicht, daß es schon bei Rauhigkeit des Gefäßendothels zur Anlagerung der Thrombocyten kommt, die so Veranlassung zur Entstehung von Wellen im Blutstrom geben. Auf Grund der Benetzbarkeitsstudien muß man sich dieser Ansicht vollkommen anschließen. Zeigt es sich doch, daß ein mattes Glas mehr Leukocyten an sich zieht als ein glattes, eine atheromatöse Gefäßwand mehr als eine normale. Auf Grund der Versuche von Gutschky wissen wir ferner, daß an der geschädigten, stärker benetzbaren Gefäßwand primär aus dem Blute auch eine Fibrinmembran entstehen kann. Nachdem das Fibrin als oberflächenaktiver Körper erkannt wurde, ist diese Beobachtung verständlich. Baumgarten schreibt den Endothelien einen gerinnungshemmenden Einfluß zu, solange sie nicht geschädigt oder zerstört wurden. Wenn durch irgendeine Noxe die Endothelien destruiert würden, dann könnte es durch Austreten der Thrombokinase mit dem Gewebssaft ins Blut zur Fibrinbildung und so zum Haften der Thrombocyten kommen. Dietrich kommt auf Grund seiner Versuche mit intravenösen Injektionen von Kolivakzinen zur Feststellung, daß an der Venenwand eines vorbehandelten Tieres eingeführtes gleiches Material eine Reaktion auslöst, durch die dieses zum Haften gebracht wird. Schon Siegmund hatte ähnliche Gewebsreaktionen beim Menschen während einer schweren Infektionskrankheit festgestellt, indem er in den verschiedensten Gefäßgebieten zerfallene Endothelzellen mit homogenen Fibrinthromben fand. Dietrich vertritt die Ansicht, daß die Throm-

bose ein „reaktiver Vorgang“ sei, der durch diese Störung des Verhältnisses von Blut und Gefäßwand ausgelöst wird und daß nicht mechanische Verhältnisse der Blutströmung oder gröbere Schädigungen der Gefäßwand eine Rolle spielen. Kolloid-chemisch bedeutet der reaktive Vorgang zwischen Gefäßwand und Blut nichts anderes, als eine andere Kräfteverteilung (Veränderung der Benetzbarkeit der Grenzflächen oder des elektrischen Potentials) in dem Sinne, daß es durch Erhöhung der Grenzflächenkräfte infolge Veränderung der Gefäßwand zu einer vermehrten Anziehungskraft oberflächenaktiver Körper, wie Thrombocyten, Bakterien usw. kommt. Eine solche Verschiebung der Grenzflächenkräfte tritt auch ein, wenn nach einer Operation (Acidose) die Reaktion der Blutflüssigkeit sich ändert. Gerade daß die Reaktionsbereitschaft nicht nur eine abgestimmte, also bei Vorbehandlung mit Kolivakzine gegen Koli gerichtet ist (Dietrich), beweist ja, daß hier unspezifische Kräfte wirksam sein müssen, die auf alle oberflächenaktiven Körper wirken. Diese Darstellung erscheint deshalb einfacher und wird den Gesetzen der Grenzflächenwirkung gerechter, als wenn wir sagen, „eine solche Reaktion wird ausgelöst durch Anpassung des Gefäßendothels an Resorptionsleistungen, sowohl gegen feinste, belebte Körperchen, Bakterien, als auch gegen kolloidal gelöste Eiweißstoffe“. Dem Wesen nach meinen beide Anschauungen das gleiche, nur mit dem Unterschied, daß der kolloid-chemische Standpunkt die wirkenden Kräfte untersucht, ohne zu fragen, welchem Zwecke sie dienen, während Dietrich die Reaktion des Haftens im Sinne späterer Resorption deutet. Die weiteren Sätze von Dietrich: „Die Reaktion führt zur Haftung körperlicher Teilchen und zur Abscheidung homogener Massen, die den Stromverhältnissen entsprechend zu Wirbeln geformt werden“, passen sehr gut zur kolloid-chemischen Auffassung. „Durch Einschluß von Leukocyten, Thrombocyten und Erythrocyten kann vor einem Stromhindernis ein gemischter Thrombus entstehen.“ So sehen wir, wie ein Thrombus im Anschluß an einen Infekt einer infektiös bereits geschädigten Gefäßwand entstehen kann. Es ist bemerkenswert, daß bei einer Infektion nicht nur eine Schädigung der Gefäßwand vorliegt, sondern daß es zugleich zu einer Resistenzverminderung der Thrombocyten kommen kann. Andererseits findet sich gerade in der Rekonvaleszenz nach Infektionskrankheiten eine Vermehrung der Thrombocyten. Diese drei Momente: Gefäßwandschädigung, Thrombocytenresistenzverminderung und Thrombocytenveränderung begünstigen bei einer Infektion durchaus die Agglutination und die randständige Lage der Thrombocyten, wobei die Gefäßwandschädigung und die Stelle der Verlangsamung

des Blutstroms den Ort der Thrombosenentstehung abgeben. Dabei muß betont werden, daß Verminderung der Thrombocytenzahl keineswegs mit Resistenzverminderung der Blutplättchen gleichbedeutend ist. So zeigen gerade die Anämia perniciosa, die essentielle Thrombopenie und die schwerste Sepsis, die meist nicht zu Thromben führen, häufig eine erhöhte Resistenz der Blutplättchen. In ausgezeichneter Weise zeigt Dietrich in seinem Buche „Thrombose, ihre Grundlagen und ihre Bedeutung", wie alle Vorgänge gesteigerten Gewebsabbaues (Wundgebiet, Schwangerschaft, Wochenbett, Decubitus, Geschwulstzerfall) im Körper Schädigungen hervorrufen, die denen der Infektion ähneln.

Nachdem wir die Entstehungsbedingungen einer Thrombose kennen gelernt haben, erhebt sich nun die Frage nach dem weiteren Schicksal des Thrombus. Es gibt zwei Möglichkeiten. Entweder es kommt zur sekundären Veränderung, der Organisation des Thrombus, die schließlich zum vollständigen Verschwinden desselben führt, oder es kommt zu der mit Recht so gefürchteten Embolie. Beide Möglichkeiten sind die Folgen ein und desselben Vorgangs und nur graduell voneinander verschieden. Als erste Folge tritt eine Wasserabgabe auf, wie Beneke durch Wägung feststellte, und diese Wasserabgabe stellt die Synärese des Koagulums dar. Die mit der Serumausscheidung einhergehende Retraktion des Blutkuchens bewirkt eine Verkleinerung des Thrombus. Das hiermit verbundene allmähliche Loslösen des Thrombus aus eigener Kraft wirkt als Reiz auf die Intima der Gefäßwand. Es kommt zur Entwicklung des organisierenden Granulationsgewebes. Beneke hat festgestellt, daß die Intimawucherung in einem doppelt unterbundenen Gefäß viel stärker ist, wenn das Gefäß leer und nicht mit Blut gefüllt ist, d. h. also, wenn der Thrombus das Gefäß nicht mehr bis zur Wand ausfüllt. Wir sehen, daß jeder Thrombus, wie jedes Gel, das Bestreben zur Synärese hat, d. h. zum Kleinerwerden und Schrumpfen, und weiter, daß je nach Stärke und Schnelligkeit es zur teilweisen oder völligen Loslösung des Thrombus von der Gefäßwand kommt. Tritt dieses Kleinerwerden sehr langsam ein, so wird sich rasch genug durch den eben geschilderten Reiz das zell- und gefäßreiche Granulationsgewebe bilden. Hierdurch werden die Organisation und das Aufsaugen des Thrombus veranlaßt und die Loslösung des Thrombus von der Gefäßwand verhindert. Ist die Retraktion dagegen sehr stark und allseitig, so kommt es sehr bald zur Loslösung von der Gefäßwand, deren Folge die Embolie ist. Während man seither den Vorgang der Embolie rein mechanisch als ein Abreißen des Thrombus durch eine Kraft von außen (starke plötzliche Bewegung) zu erklären versuchte und

von diesen Gesichtspunkten auch bei der Therapie ausging, sieht man heute auf Grund der kolloid-chemischen Betrachtungen über die Synärese die tiefere Ursache einer Embolie in der jedem Blutgerinnsel innewohnenden Kraft, der dem Fibrin eigenen Retraktion. Das Zerreißen des Thrombus ist wohl bedingt durch die obengenannten mechanischen Kräfte, die letzte Veranlassung zur Embolie. Das allseitige Loslösen eines Gerinnungsthrombus von der Gefäßwand ist hierbei der Synärese eines extravasalen Blutgerinnsels in einem Gefäß gleichzusetzen. Dem entspricht auch die Tatsache, daß ein Embolus höchstens an der kleinen Abrißstelle rauh, sonst aber durch das vorher ausgepreßte und ihn umspülende Synäreticum glatt ist. Nach Ansicht von Lampert wird die Loslösung des Thrombus von der Gefäßwand herbeigeführt durch das Ueberwiegen der Retraktion des Thrombus über die Verklebung zwischen Gefäßwand und Thrombus, wie es durch die Fibrinvermehrung bei Infektionen, Operationen usw. kommen kann. Begünstigend wirkt, und das ist nun für die weitere Betrachtung sehr wichtig, eine Vermehrung der Thrombocytenzahl, wodurch die Synärese des Gerinnsels beschleunigt, dieses selbst fester wird und die Loslösung von der Wand schneller vor sich geht. Eine Vermehrung der Thrombocyten findet sich bekanntlich sowohl nach Operationen als auch in der Rekonvaleszenz nach Infektionskrankheiten. Eine Agglutinationsneigung wurde bei Wundheilungen festgestellt. Andererseits fehlen die Vorgänge der Retraktion bei Thrombocytenmangel.

Nachdem man die Vorgänge bei der Koagulationsthrombose mit der Blutgerinnung außerhalb des Körpers verglichen hat, ist man wohl berechtigt, die Vorgänge, die einer solchen Koagulationsthrombose folgen, nämlich die Embolie, mit denjenigen zu vergleichen, die der extravasalen Gerinnung folgen, nämlich der Synärese. Gerade das genaue Studium dieses Vorganges gibt uns die Möglichkeit einer kausalen Therapie, bzw. einer Verhütung der Embolie.

Man hat erkannt, daß die Synärese beeinflußt werden kann durch Veränderungen in der Gefäßwand und in der Blutzusammensetzung. (Sie ist ferner abhängig von der Weite des Gefäßrohres und kann vor allem in eine bestimmte Richtung gelenkt werden. Paraffiniert man nämlich ein Glasgefäß auf der einen Seite der Innenfläche und füllt dieses mit Blut, so beobachten wir in unserem halb Glas-, halb Paraffingefäß spontan eine Retraktion und Serumausscheidung nach der Glasseite.) Fuchs hat gezeigt, daß die Retraktion immer nach dem Gerinnungszentrum hin erfolgt, wenn nur dem Koagulum die Möglichkeit gegeben wird, sich nach dem Gerinnungszentrum zu retrahieren. Dies ist

der Fall, wenn die Haftung des Blutgerinnsels an der Paraffinseite gesprengt wird. Löst man also das mit der Wand verklebte Koagulum vom Paraffin kurz nach erfolgter Gerinnung, bevor eine sichtbare Retraktion von der Gefäßwand erfolgte, so erkennt man nach einiger Zeit deutlich die Synärese an der gelösten Paraffinseite, wo jetzt eine Grenzfläche Luft—Gel entstanden ist, jedoch nicht an der Glasseite. Ebenso zieht sich auch in einem Glasgefäß der Blutkuchen von der Glasunterfläche weg zur Grenzfläche Luft—Gel hin, die als Gerinnungszentrum wirkt. Es handelt sich hierbei nicht um ein Austrocknen, denn wie Lampert zeigen konnte, ist der Vorgang der gleiche auch in einer feuchten Kammer. Es gilt hier das von Liesegang aufgestellte „Prinzip des minimalen Vorsprungs". An der Stelle, an der zuerst eine Loslösung von der Gefäßwand durch irgendwelche Faktoren erfolgt, ist auch die stärkste Retraktion.

Wir haben also erkannt, daß die Richtung der Synärese abhängig ist von dem Gegenspiel folgender Kräfteeinwirkungen. Einerseits die Verklebung des Blutgerinnsels mit der Gefäßwand, andererseits die dieser Verklebung entgegenwirkende Retraktion des Gerinnsels. Der Abscheidungsthrombus entsteht, wie wir früher erfahren haben, primär durch verschiedene Faktoren an der Stelle einer Gefäßwandschädigung durch die dort entstandenen größeren Oberflächenkräfte. Er sitzt fest und reißt nur selten los. Füllt er nicht das Gefäßlumen ganz aus, so hat er die Möglichkeit, sich nach der Seite der Gefäßwandschädigung, also seiner Haftstelle zu retrahieren, und es kommt nicht zur Embolie. Man hat wohl selten gehört, daß ein Thrombus an einem atheromatösen Geschwür des Arterienrohres trotz des hohen Innendrucks und der starken Blutstrombeschleunigung zur Embolie geführt hätte, denn der Thrombus war nur einseitig, meist ein Abscheidungsthrombus, und konnte sich nach einer Seite hin retrahieren. Die starken Adhäsionskräfte hielten ihn fest. Anders können natürlich die Verhältnisse an einer wenig geschädigten (Infektion) thrombotischen Herzklappe liegen. Hier besteht nur eine geringe Haftung bei starken Druckschwankungen.

Da wir bei unseren Betrachtungen über die Thrombogenese gesehen haben, daß im Kernpunkt des Problems die Thrombocyten stehen und der Beweis erbracht wurde, daß der erste Thrombus immer ein Plättchenthrombus ist, der zweite als Koagulationsthrombus stets mit der Gerinnung etwas zu tun hat, müssen wir für unsere Problemstellung das Hauptaugenmerk auf die Thrombocyten richten. — Auch auf die Beeinflussung der Synärese haben die Thrombocyten eine gewisse Bedeutung erlangt. Als erster wies Hayem darauf hin, daß die Retraktion

des Blutkuchens von der Anwesenheit der Blutplättchen abhängig ist. Le Sourd und Pagniez gaben schon 1906 an, daß die „Haematoblasten" eine Hauptrolle bei der Retraktion des Blutkuchens spielten, da es bei ihrem Fehlen trotz Blutgerinnung nicht zur Synärese kam. Sie sahen bei Einspritzungen von antihaematoplastischem Serum, und weiter, daß bei zellfreiem Kaninchen-Oxalatsplasma nach Rekalzifizierung und normaler Gerinnung keine Synärese eintrat; die Retraktion trat aber dann ein, wenn man vor der Rekalzifizierung eine Aufschwemmung von gewaschenen Blutplättchen zusetzte. Je mehr sie zusetzten, desto stärker war die Synärese. Dies gilt allerdings nur für unverletzte Thrombocyten. Zerstörte Blutplättchen leiten zwar die Gerinnung ein, haben aber keinen Einfluß auf die Synärese. Fonio, Opitz und Schober haben diese Untersuchungen bestätigt und weiter ausgebaut. Sie kamen dabei zu folgendem Resultat:

„1. Die Retraktionsneigung des Blutkuchens ist an die Anwesenheit der Thrombocyten geknüpft.
2. Bis zu einer Blutplättchenzahl von 100 000 erfolgt im allgemeinen die Bildung eines ‚guten' Gerinnsels. Bis zu 70 000 ist es noch leidlich fest, wenn auch schon merklich weniger; bei niedrigeren Thrombocytenzahlen wird es zunehmend schlaffer, bis zur völligen Irretraktibilität, die etwa bei 45 000 beobachtet wurde.
3. Abgesehen von der dominierenden Rolle der Plättchen hängt die Ausgiebigkeit der Retraktion von den im Blutkuchen vorhandenen Widerständen ab. Man beobachtet z. B. bei Anämien manchmal Serumabscheidungen bei Plättchenwerten, die sonst eine Irretraktibilität zeigen würden.
4. Normalerweise scheinen keine Differenzen in der Funktion der Plättchen zu bestehen.
5. Im Plättchenextrakt und im defibrinierten Blutserum finden sich nur minimale Mengen retraktionsfördernder Stoffe.
6. Der die Retraktion bedingende Stoff ist an die Thrombocytensubstanz gebunden."

Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen stehen die Ansichten von Naosako Schondoh, daß die Retraktibilität von Formelementen und anderen Gerinnungsfaktoren nicht beeinflußt werde. Auch Roskam bestreitet eine Beziehung von Thrombocyten zur Retraktion. Achard und Aynaud zeigten, daß trotz Thrombopenie eine Retraktion des Blutkuchens eintreten kann. Wir können also sagen, daß die Blutplättchen die Retraktion zwar beeinflussen können, es geht aber auch ohne sie.

Was nun für unser Problem zur Rede steht ist die Wirkung der zugesetzten Salze auf die Synärese. Schon Aynaud wies 1913 darauf hin, daß die Retraktion des Fibrins eine Funktion der Salzkonzentration ist und daß man bei einfacher Aenderung der Salzkonzentration die Synärese begünstigend oder hemmend beeinflussen könnte. Montanari und Lampert stellten neuerdings fest, daß man die Ungerinnbarkeit des Blutes mit stärkeren Konzentrationen erreiche, die Gerinnung ohne Retraktion mit mittleren Dosen, und diejenige mit immer stärker werdender Retraktion mit schwächeren Salzkonzentrationen. Tetzner fand unter einer Menge anderer Salze, daß $CaCl_2$ in der Mindestkonzentration von 25 % dem Blut zugesetzt eine Herabsetzung oder gänzliche Hemmung der Retraktion des Blutgerinnsels ergibt. Prakasch und Dhare untersuchten den Einfluß verschiedener Konzentrationen von $CaCl_2$ und fanden, daß die Synärese in allen Fällen vermindert wird, wenn die Konzentration des Elektrolytes zunimmt. Sie erklären sich diesen Einfluß durch die Neigung des Blutes, ähnlich geladene Ionen des zugesetzten Salzes zu adsorbieren und so die elektrische Ladung des Blutes zu erhöhen. Am stärksten ist die Gerinnungsneigung des Blutes am neutralen Punkt. Auf der sauren und alkalischen Seite nimmt die Ladung des Blutes zu und dementsprechend die Neigung zur Hydratation, oder mit anderen Worten, die Neigung zur Gerinnung und Synärese nimmt ab. Allerdings ist die Konzentration zur Verhütung der Retraktion oft eng begrenzt. Wer ist in der Lage, gerade diejenige individuelle Konzentration der $CaCl_2$-Lösung herauszubringen, die die Retraktion des Thrombus verhindert?

Nachdem Lampert beim Kieselsäure-Gel, das eine gewisse Analogie zum Blutkuchen haben soll, beweisen konnte, daß die Synärese nach Ueberschichten des Gels mit Calciumchlorid ausblieb, wurde wenigstens der Versuch gemacht, diese Erkenntnis im Sinne einer rationellen Therapie zu verwerten.

So glaubte Martin, nach grundsätzlicher Verabreichung von 1 ccm Calciumchloratumlösung 0,01 : 100 subkutan 8 Tage lang nach jeder Operation oder Verletzung im Bereich der unteren Körperhälfte, sowie bei Thrombosen, die Emboliezahl verringern zu können. Aber selbst er hat unter dieser Therapie Lungenembolien beobachtet, glaubt allerdings, daß diese günstiger verliefen (Rückgang von 0,28 auf 0,04). Frey berichtet aus der Göttinger Klinik, daß unter dieser Therapie bei 100 Todesfällen sich zwei tödliche Lungenembolien ereigneten. Auch an der Göttinger Klinik hatten sich gleich nach dem ersten Versuch zwei Embolien

dicht hintereinander ereignet, so daß man wohl kaum von einer wirksamen Prophylaxe sprechen kann. Man hat also wahrscheinlich den Hauptgrund der Schwierigkeit in der einer zielbewußten Therapie viel weniger zugänglicher Anfangsstadien einer Thrombose zu erblicken. Gerade hier bewahrheiteten sich die Erkenntnisse von Lampert, daß die Konzentration zur Verhütung einer Retraktion oft eng begrenzt ist.

Bei der therapeutischen Zufuhr von irgendwelchen Calciumsalzen wirkt vor allem das bei der Dissozitation freiwerdende Ca-Ion. Und zwar sind bei dieser Wirkung besonders die engen Zusammenhänge, die zwischen der des Calciums und den anderen anorganischen Ionen bestehen, zu berücksichtigen, da die Eigenschaften des Kalziums erst aus seiner Beziehung zu diesen Ionen erklärt werden können. Besonders deutlich treten die Wechselbeziehungen beim Natrium und Calcium hervor, das eine dem Calcium antagonistisch gerichtete Wirkungsweise besitzt. Für die Funktion der meisten Zellen, Gewebe und Organe ist aber dieses Gleichgewichtsverhältnis von Na-, K- zu Ca-Ionen von ausschlaggebender Bedeutung. Eine Störung muß notwendigerweise zu einer Funktionsänderung führen, deren Richtung durch den antagonistischen Einfluß der einzelnen Ione bestimmt wird. Es ist also zur Aufrechterhaltung der Eukolloidät neben der Isotonie und Isothermie die Isoionie notwendig. Wenn nun durch irgendeine plötzlich eintretende Noxe, z. B. durch operativen Eingriff, in der Bauchhöhle der Na-Spiegel im Blut stark absinkt, so muß sich ein neuer Gleichgewichtszustand herausbilden, an dem natürlich alle beteiligten Faktoren teilnehmen. Die quantitative Aenderung eines dieser Teilfaktoren führt dann automatisch zur Aenderung des ganzen Systems. Ebenso wird der Gleichgewichtszustand durch Zufuhr von Ca-Ionen gestört, was dann gleichfalls zu einer Aenderung der anderen Teilfaktoren führt. Ob hier die Ionwirkung oder Salzwirkung verantwortlich zu machen ist, dürfte noch nicht eindeutig festgestellt sein.

Die weitere Frage ist nun, gelingt es überhaupt, den Kalkstoffwechsel durch Calciumdarreichung zu beeinflussen? Es ist doch schon lange bekannt, daß der gesunde Organismus in der Lage ist, durch seine fein differenzierte Regulationsvorrichtung den Kalkgehalt des Blutes und des Gewebes außerordentlich zäh konstant zu halten. Selbst bei parenteraler Zufuhr größerer Kalkmengen tritt nur eine ganz schnell vorübergehende Erhöhung der Blutwerte auf. Andererseits sprechen zahlreiche Untersuchungen dafür, besonders die von Heubner und Rona, daß nach öfterer Wiederholung von Calciuminjektionen der Kalk wirklich re-

sorbiert wird. Das positive Ergebnis derartiger Untersuchungen bezieht sich weniger auf den Kalkspiegel als auf die quantitativen Veränderungen im Kalkblutgehalt des Gewebes. Rothlin, Schäffler und Hein sahen nach intravenösen oder intramuskulärer Applikation von großen Calciumdosen eine gute Resorption und auch länger anhaltende Erhöhung des Kalkspiegels. Nach peroraler Verabreichung von Ca konnte man anfangs keine oder nur geringe Steigerung des Kalkspiegels feststellen, während Kahn und Roe am hungernden Menschen eine deutliche Erhöhung sahen.

Auf den ersten Blick scheinen die Verhältnisse für eine Verwertung des zugeführten Calciums nicht sehr günstig zu liegen; wir wissen aber gar nicht, wie Zondek bemerkte, „ob im kranken Organismus die Verhältnisse nicht ganz anders sind".

Ferner muß man bedenken, daß mit den quantitativen Werten, wie sie in den Analysen zum Ausdruck kommen, wir nichts Sicheres über den Verteilungsprozeß des Kalkes wissen (ob kolloidaler Kalk oder dissoziierter Kalk), z. B. an den Zellenmembranen. Aber gerade der Verteilungsprozeß spielt dabei zweifellos die größte Rolle. Da, wie anzunehmen ist, mit den komplizierten Verteilungsänderungen des Kalkes Störungen des nervösen Regulationsmechanismus, bzw. solche der Retentionsfähigkeit der Gewebe für das Ca gleichzeitig auftreten, sah Zondek vorläufig den Sinn der Kalktherapie darin, daß man sich bemühen müsse, diesen gestörten Verteilungsprozeß durch Ueberschüttung des Organismus mit Calcium zu korrigieren. Nur auf diese Weise kann erreicht werden, daß die kompensatorische Tätigkeit, wodurch der Organismus die Vermehrung des Calciums in den Gewebssäften verhindert (Ausscheidung, Deponierung, Verschiebung des Ionisationszustandes des Ca), allmählich erschöpft wird und ein Uebergewicht des Calciums in der Kationenverteilung zur Geltung kommt. Durch die Sättigung des Körpers mit Calciumsalzen kann dann nach einer gewissen Zeit ein Zustand erreicht werden, bei welchem in der Elektrolytewirkung die Calciumionen zum Uebergewicht kommen und nur die Verschiebung im Elektrolytegleichgewicht therapeutisch verwertet werden kann.

Wenn man annimmt, daß die Hauptmenge des zugeführten Calciums den Knochen zugeführt wird, ohne in den Geweben abgelagert zu werden, so spricht diese Beobachtung nicht gegen die Möglichkeit, daß der Kalk, bis er den Knochen erreicht hat, auch im Blut und den Geweben Verteilungsänderungen hervorgerufen hat. Zondek glaubt sogar, daß durch eine plötzliche Ueber-

schüttung des Organismus mit Calcium eine Art Schockwirkung auf den Zustand der abnormen Kalkverteilung derart ausgelöst wird, daß der Organismus in seinem neuen und wahrscheinlich normalen Kalkgleichgewicht zu bleiben veranlaßt wird.

Klinisch gilt es schon lange als erwiesen, daß mit einer Zufuhr von Calcium nicht überall dort, wo Gerinnungsstörungen auftreten, ein günstiger Heilungserfolg erzielt wurde. Man denke hier in erster Linie an die Mißerfolge bei Haemophilie und Thrombopenie. Mit einer Kalkzufuhr sind Erfolge meistens nur in solchen Fällen zu erwarten, wo die gefäßkontrahierende bzw. gefäßdichtende Eigenschaft des Calcium in Erscheinung treten kann, z. B. bei Arrosionen der Gefäße oder erhöhter Durchgängigkeit derselben. E. Kaufmann und Zimmermann haben nachgewiesen, daß die Erhöhung des Blutkalkgehalts keinen Einfluß auf die Gerinnungszeit ausübt. Ebenso haben Weber und Bume zeigen können, daß die Darreichung von $CaCl_2$ zu keiner Verkürzung der Gerinnungszeit führt, im Gegenteil, Stuber und Lang haben nachgewiesen, daß das Optimum der Gerinnung wohl an eine bestimmte Kalkkonzentration gebunden ist, während ein Ueberschuß die Gerinnung wieder verzögert. Nach den von Fuchs gemachten Erkenntnissen müßten demnach die überschüssigen Kalziumionen als gerinnungshemmende Substanzen sich an die Oberfläche der lebenden Thrombocyten heften, ihnen die Tendenz zu agglutinieren und Gerinnungszentren zu bilden, nehmen. Gerade aber, weil wir des Rätsels volle Lösung noch nicht haben und noch immer bei einer bestehenden Thrombose den bangen Gedanken an eine plötzliche Embolie nicht los werden können, hat man sich aus diesen Darlegungen heraus, da wenig andere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, der Calciumtherapie zugewandt. Seit $2^1/_2$ Jahren wird sie an der Chirurgischen Klinik Heidelberg geübt, sodaß ich in der Lage bin, über die an 48 Kranken gewonnenen Behandlungsergebnisse ein Urteil abzugeben. Da es darauf ankommt, eine möglichst große Anzahl von Thrombosefällen genauer zu beobachten, erscheint es berechtigt, in aller Kürze die Krankengeschichten niederzulegen, weil schon heute die eine oder andere beachtenswerte Folgerung daraus gezogen werden kann.

Ich beginne mit der postoperativen Thrombose. Es erscheint mir am zweckmäßigsten, wenn die Tabelle zu Beginn der klinischen Betrachtungen steht, die gleichzeitig geeignet ist, neben der Häufigkeit der Thrombosefälle vor allem über deren vorausgegangene Operation einen Begriff zu geben.

Operation	Fälle	männ-lich	weib-lich	Alter		Narkose	Eintritt der Thrombose
				männlich	weiblich		
Appendektomie	10	4	6	16—44	21—47	Aether und Lokal-anaesthesie	einmal nach 4 Wochen, sonst in den ersten 8—14 Tagen
Hernie	1	1		35		Novokain	nach 4 Wochen
Unfälle	6	6		31—58		Evipan Novokain	nach 3—10 Tagen, späteres Ulcus cruris
Cholecystektomie	1		1		56	Aether	nach 5 Tagen
Ureterstein	1	1		59		Lokalanaesthesie	nach 10 Tagen
Laparotomie	1		1		19	Aether	nach 5 Tagen
Erfrierung und Amputation	1	1		58		Lokalanaesthesie	?
post partum	1		1		45	—	nach 2 Tagen
Furunkel	1		1		42	—	
Zusammen:	23	13	10	16—58			

Bisher nahm die postoperative Thrombose mit ihren Folgeerscheinungen das Hauptinteresse in Anspruch, ein Zeichen dafür, daß man dieses fatale Ereignis in ursächlichen Zusammenhang mit den operativen Eingriffen zu bringen versuchte. Allerdings war die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß es sich in vielen Fällen nicht um reine Operationsfolgen handelte, sondern nur um ein zufälliges Zusammentreffen. Thrombenträger, die ihre Thromben auf Grund innerer Erkrankungen besitzen, belasten die Operation, sodaß die Operation nurmehr als letzter Anstoß zur Entwicklung einer Thrombose gilt. In ähnlicher Weise sind auch die mechanisch-traumatischen Läsionen (Unfälle) zu deuten.

Hochgradiger Hydrops (chronische Nephritis), Herzerkrankungen, paralytische Därme, Lungenerkrankungen, Wasserverarmung des Blutes nach starken Blutungen, Erbrechen, Durchfälle, Gefäßschädigungen durch Unterbindung mit ausgedehnter Stromstörung setzen die Kraft des Blutdrucks stark herab und lassen dem Venensystem nur noch wenig vom Herzimpuls. So sehen wir häufig an den klappenlosen Venen des Beckens, die besonders vom Blutdruck abhängig sind, Thrombenbildung. Häufiger noch als in diesen Venen finden sich die Thromben in den Venen der unteren Extremitäten, der Femoralis und Hypogastrica unter besonderer Bevorzugung der linken Seite.

Nun sind es in erster Linie die Schenkel- und Beckenvenen, die zur Embolie führen. Die Annahme, daß die Stromalteration und Wirbelbildung dieser Venen begünstigt wird durch den Druck, den sie durch die Arteria hypogastrica, sacralis media und durch das Poupart'sche Band erleiden, hat viel Bestechendes an sich, besonders wenn eine geschwächte Herzkraft hinzukommt.

An den Schenkelvenen sehen wir Thrombosen hauptsächlich nach Baucheröffnungen, während bei der Operation an den Gefäßen selbst, an den Extremitäten, wie auch an der oberen Körperhälfte nur selten Thrombosen auftreten. Eine gute Erklärung hierfür läßt sich, wie Riedel schon vermutete, in der Stauung im Verein mit den bei Laparotomien auftretenden mechanischen Behinderungen geben. Durch die Schmerzen in den Bauchdecken besteht eine ungenügende Zwerchfellatmung und so kann das Blut schlecht aus den unteren Extremitäten, besonders der linken Femoralvene und Hypogastrica mit ihren mechanischen Hindernissen, abgesogen werden.

Wie aus den Statistiken hervorgeht, ist die Beteiligung der Herz-, Gefäß-, Nieren- und Lungenerkrankungen auffallend hoch. Diese Blutstromschwächung trifft auch bei sämtlichen Operierten unter 40 Jahren zu, denn sie alle litten an schweren Erkrankungen,

hatten langes Krankenlager hinter sich, das ihre Kräfte verbrauchte und vor allem das Herz schon geschädigt hatte.

Der Einfluß der Infektion als Ursache der Thrombose, wie er von vielen Kliniken beobachtet wurde, konnte ich bestätigen, und hier liegt auch nach meiner Ansicht der therapeutische Haupteffekt der von Bumm, als erstem, mit großem Erfolg durchgeführten Calciumbehandlung. Hiervon später, zunächst die Krankengeschichten:

1. FALL: Appendicitis perforata, Thrombose der Vena femoralis.
40 jährige Frau, adipös, blasse Gesichtsfarbe, leichte Cyanose der Lippen (Geräusch über der Mitralis), vor 4 Wochen appendektomiert in Aethernarkose. Thrombose der linken Beinvene 5 Tage post operationem.

Befund: Bis zum Knöchel herab war die linke untere Extremität erheblich angeschwollen. In der Tiefe der Wadenmuskulatur waren dicke, druckschmerzhafte Stränge zu fühlen, die sich über die Fossa poplitea herauf bis zur Einmündungsstelle der Saphena verfolgen lassen. Rechts war nur geringe Schwellung festzustellen.

Therapie: Bettruhe, feuchte Verbände, Hochlagerung, Blutegel und Calciumchlorid in 10 %iger Lösung. Vom 3. bis zum 9. Tag und vom 11. bis zum 21. Tag wurden 10 ccm pro die appliziert. Nach 25 Tagen beschwerdefrei. Gummistrumpf wird empfohlen.

2. FALL: Appendicitisoperation, Lungenembolien (?), Thrombose der Femoralis links.
47jährige Frau, leicht adipös, Appendektomie in Aethernarkose. Die Wunde heilte primär. Thrombose und sicherlich auch partielle Lungenembolie 10 Tage nach der Operation.

Befund: Die Kranke wurde plötzlich anämisch, klagte über starke Schmerzen in Höhe der 9. und 10. Rippe links, leichte Cyanose der Lippen. Bei Auskultation stellte man feuchte Rasselgeräusche im Unterlappen fest. Partielle Lungenembolie. 3 Tage später begann eine diffuse Schwellung des linken Beines, geringe Schmerzhaftigkeit, Thrombose.

Therapie: Hochlagerung auf Kirschnerschiene, feuchte Verbände, täglich 20 ccm der 10 %igen $CaCl_2$-Lösung intravenös. Nach 11 Tagen beschwerdefrei, mit elastischem Verband entlassen.

3. FALL: Appendicitisoperation, Thrombose des rechten Beines.
39 jährige Frau bei bestehender Menses in Aethernarkose appendektomiert. 10 Tage nach der Operation tritt eine diffuse Schwellung der rechten unteren Extremität auf mit deutlich fühlbarem, druckempfindlichem Venenstrang. Feuchte Verbände mit Hochlagerung hatten keine Heilwirkung. $CaCl_2$ in der üblichen Konzentration gegeben bewirkte in 14 Tagen eine vollkommene Beschwerdefreiheit. Es wurde anempfohlen, einen Elastoplastverband oder eine Klebrobinde zu tragen.
Früher hatte die Kranke öfters Lungenkrankheiten, angeblich keine Tuberkulose.

4. FALL: Appendicitis ulcerosa. Thrombose.
45jährige Frau, vor 7 Tagen appendektomiert in Aethernarkose, rechte untere Extremität vom Knöchel bis in die Hälfte des Oberschenkels diffuse Schwellung und harte, druckempfindliche Venenstränge an der Innenseite tastbar.

Therapie: Hochlagerung auf Kirschnerschiene, 2 Blutegel, Calciumchlorid in üblicher Konzentration täglich 10 ccm. Die Wunde reinigte sich langsam, nach 4 Wochen mit Klebrobinde entlassen.

5. FALL: Perforierter Appendix, Douglasabszeß, Thrombose, inkompletter Ileus durch Verwachsungen.
21 jähriges Mädchen, vor 1 Jahr Grippe und gleich darauf öfters appendicitische Reizungen, seit 3 Tagen Obstipation, erneute Appendicitis und 38,7 Grad Temperatur.
Appendektomie in Aethernarkose: perforierte phlegmonöse Appendicitis, Douglasabszeß, Drainage. 5 Tage später Thrombose des linken Beines, Schwellung, druckempfindliche Venenstränge.

Therapie: wie üblich mit $CaCl_2$, Hochlagerung, feuchter Verband. Wunde reinigt sich, Abnahme des Beinödems.
Nach 10 Tagen inkompletter Verwachsungsileus. Dilaudid, Papaverin, Atropin brachten rasche Besserung. Entlassung: vollkommen beschwerdefrei, Thrombose des Beines ausgeheilt.

6. FALL: Appendicitis, Gravidität, Thrombose.
26 jährige Frau, Mens IV. Appendektomie in Lokalanaesthesie: phlegmonöser Appendix, Bauchdeckenabszeß, Fieber 38,9 Grad. 16 Tage später Thrombose der rechten unteren Extremität.

Therapie: Hochlagerung, Kirschnerschiene, täglich 20 ccm $CaCl_2$. Beschwerdefrei nach 11 Tagen mit Heftpflasterverband nach Hause entlassen.
Gravidität bleibt ungestört.

7. FALL: Appendektomie. Thrombose des linken Unterarms und Unterschenkels.
28 jähriger Mann, vor 5 Wochen appendektomiert in Aethernarkose. 4 Wochen nach der Operation, die glatt verlief, tritt teigige Schwellung in der linken Wadengegend auf, nach vorangegangenen Schmerzen im linken Unterbauch. Die Venen sind als derbe Stränge zu fühlen.
Der Unterarm ist ebenfalls ödematös geschwollen und betthart, druckempfindlich.

Therapie: Bettruhe, Hochlagerung, feuchte Verbände. In Intervallen werden 20 ccm 10 %iger $CaCl_2$-Lösung appliziert, und zwar am 4., 5., 10., 12., 15., 17. und 24. Tag. Die Schwellung geht in etwa 3 Wochen zurück, Kranker wird mit Klebroverband entlassen.

8. FALL: Appendicitisoperation, Thrombose des linken Beines.
16 jähriger Junge. Appendektomie in Aethernarkose, phlegmonöse Appendicitis, Bauchdeckenabszeß, Drainage und Heilung innerhalb 12 Tagen.

Der Kranke hatte 2 Tage das Bett verlassen, plötzlich Schwellung und schmerzhafte Venenzeichnung an der linken unteren Extremität.

Therapie: Hochlagerung, Kirschnerschiene, feuchter Verband, Blutegel, Calciumchlorid. Nach 10 Tagen vollkommen beschwerdefrei. Klebrobinde. Entlassung.

9. FALL: Appendicitis, Thrombose beider Beine.
24 jähriger Mann, vor 1 Jahr appendektomiert. Damals postoperative Thrombose und immer repetierende Anschwellung des rechten Beines bei längerem Gehen. Jetzt seit 12 Wochen Netzhautentzündung (Augenklinik) und gleich darauf auftretende Schwellung und Venenzeichnung an beiden Beinen. Starke Druckempfindlichkeit.

Therapie: Hochlagerung, feuchter Verband, 4 Blutegel, wonach starke Blutung und Temperatur bis 38,8 Grad eintritt. Calcium-Sandoz 10 ccm pro die, Klebrobinde, beschwerdefrei nach 3 Wochen entlassen.

10. FALL: Appendicitis, Thrombose rechte untere Extremität.
20 jähriger Mann, Appendektomie in Lokalanaesthesie, 3 Tage post operationem Thrombose der rechten unteren Extremität. Leichte elephantiastische Entartung des Unterschenkels mit geringer Venenzeichnung, die sich als derbe druckempfindliche Stränge darstellen.

Therapie: war die übliche Calciumchloridbehandlung, unterstützt durch feuchte Verbände, Hochlagerung. Kranker wurde nach 20 Tagen mit Klebrobinde entlassen.
Nach 2 Jahren kommt er mit einer Thrombose am linken Bein. Die gleiche, oben erwähnte Therapie, heilte den Zustand in 12 Tagen aus.

11. FALL: Herniotomie, Thrombose der linken Femoralis, Lungeninfarkt.
35 jähriger Mann, vor 4 Wochen Bruchoperation in Lokalanaesthesie, Schwellung des linken Oberschenkels und Durchfühlen der Vena femoralis als derben Strang in ihrem ganzen Verlauf. Nach weiteren 2 Tagen Stechen beim Atmen, hellrotes Blut wird expektoriert.

Therapie: Bettruhe. Hochlagerung und Calciumchloridbehandlung fünfmal 20 ccm intravenös pro die, am 1., 4., 7., 9. und 12. Tag, alle Symptome gehen restlos zurück. Der Kranke steht versuchsweise auf. Plötzlich Ziehen in der rechten Wade, stechende Schmerzen in der linken Brustseite, leichte Dyspnoe, Lungeninfarkt. Sofort Calciumtherapie, Symptome verschwinden, Entlassung nach 6 Wochen mit Klebroverband.

12. FALL: Verletzung am linken Ellenbogen, Versteifung des Gelenks, Thrombose am rechten Unterschenkel.
58 jähriger Mann: Vor einem Jahr Verletzung des Ellenbogengelenks, operativer Eingriff in Evipannarkose, 12 cm lange Narbe, die jetzt wieder etwas sezerniert hat. Zur Zeit bestehen keine Entzündungserscheinungen, nur leichte Verdickung rechts gegenüber links, Bewegungseinschränkung. Damals trat postoperativ ein Ulcus cruris am rechten Unterschenkel auf, Klebrobinde wurde bis heute getragen.

Das rechte Bein ist teigig geschwollen. Nach Abnahme des Klebroverbandes präsentiert sich im unteren Unterschenkeldrittel an der Tibiainnenfläche ein etwa handtellergroßer, blaurot verfärbter Hautbezirk, in dessen Zentrum sich eine seichte, kraterförmige Eindellung befindet, das alte Unterschenkelgeschwür. Es ist, wie die stark variköse Umgebung, von derber, gut verschieblicher Haut bedeckt. Die Fußgelenkgegend zeigt teigige Weichteilschwellung, Beweglichkeit kaum eingeschränkt an allen Beingelenken.

Therapie: Calcium-Sandoz 3 Wochen hindurch, Klebroverband, mäßiges Laufen.

Ulcus überhäutet sich sehr schön, mit Klebroverband entlassen. Ambulatorische Calciumtherapie, die noch 4 Wochen durchgeführt wird, beseitigt die noch bestehende geringe Schwellung vollends.

13. FALL: Beckenkontusion, Fibulainfraktion, Kniegelenkerguß, Gonitis, Thrombose des linken Unterschenkels.

31 jähriger Mann. Vor $1^1/_2$ Jahren Unfall, Fissur des linken Fibulaköpfchens, Haematom über dem Darmbeinkamm, Punktion ergibt chronische Bursitis.

Operation in Lokalanaesthesie: Incision der derben Kapselmembran, Ausräumung der alten Haematomhöhle. Nach 4 Wochen Entlassung.

8 Tage später erneute Aufnahme: Thrombose der Extremität. Hochlagerung und feuchte Verbände beseitigen den Zustand rasch.

Nach 3 Monaten Tumor über dem linken Trochanter major tastbar.

Operation in Lokalanaesthesie: Exstirpation des Hygroms und Ausräumung der Bursa trochanterica. Entlassung in ambulante orthopädische Behandlung, die 3 Monate dauert.

Kranker seit 4 Tagen arbeitsfähig, plötzlich Gonitis des Hüftgelenks und Thrombose der ganzen linken Extremität.

Befund: Das stark geschwollene Bein zeigt an der Hüfte in der Mitte der alten Operationsnarbe eine leichte Vorwölbung, Bewegungseinschränkung in den beiden Beingelenken, Druckempfindlichkeit der Innenseite vom Knöchel bis zur Mitte des Oberschenkels, blaurote Verfärbung der Waden, Durchfühlen derber schmerzhafter Venenstränge.

Therapie: Blutegel und Hochlagerung mit feuchtem Verband. Vorübergehende Besserung. Gonitisbehandlung mit Salicyl. Calciumtherapie in der üblichen Form bringt den Zustand in 18 Tagen zur vollkommenen Heilung. Entlassung mit Klebroverband.

Behandlungsschema:

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Calcium-chlorid 10 % ig 10 ccm	I	I	I		I		I			I		I		I		I	I	I
Salizyl								6,0		8,0		8,0						

14. FALL: Unfall, Thrombose, schlecht heilendes Ulcus cruris.
34 jähriger, kräftig und wohlgenährt aussehender Mann. Hatte vor 3 Wochen einen Unfall: Quetschung am rechten Ober- und Unterschenkel, Schürfwunde an der Tibiainnenseite, blaurote Verfärbung und Schwellung der ganzen unteren Extremität, geringe Varizen.

Therapie: Hochlagerung, feuchte Verbände, jeden zweiten Tag Calciumchloridinjektionen. Das Ulcus überhäutet sich gut; mit Pellidolsalbenverband nach 10 Tagen entlassen.

15. FALL: Arthritis deformans, Muskelriß, Thrombose der rechten Femoralis.
52 jähriger, adipöser Mann, Blutdruck 170/75, leicht livide Verfärbung des Gesichts, eindrückbares Oedem beider Füße. Hatte vor $8^1/_2$ Monaten einen Unfall: Quadricepsriß, Haematom des Kniegelenks rechts, Naht in Evipannarkose.
Jetzt plötzliche Schwellung der Extremität, Ermüdung und Schwäche beim Gehen, eingeschränkte Bewegungsfähigkeit. (Röntgenbefund: Arthritis deformans mäßigen Grades an beiden Kniegelenken.) Bläulich rote Farbtöne vom Knöchel bis in das obere Drittel des Oberschenkels, derbe, gespannte Haut, geringe Varizenzeichnung, leichte Druckempfindlichkeit. Thrombose.

Therapie: Hochlagerung, Blutegel und Calciumchlorid. Oedeme gehen zurück, keine Druckempfindlichkeit mehr, normale Hautfarbe, nur noch vereinzelte geringe Varizenzeichnung. Entlassen mit Klebroverband nach 15 Tagen. Nachuntersuchung: 12 Tage später, weitere Abnahme der Oedeme, sonst wie vorher. Gummistrumpf.

16. FALL: Granatsplitterverletzung, Ulcus cruris, Thrombose.
39 jähriger Mann, hatte 1916 große Granatsplitterverletzung am linken Unterschenkel, damals Zirkulationsstörung von der Knöchelgegend abwärts, Nekrose und Abstoßung großer Gewebsteile, Abheilen mit einer Narbe von 10 auf 2 cm. Kranker war nie ganz beschwerdefrei.
Jetzt nach 18 Jahren ist das Ulcus erneut aufgebrochen, starke Sekretion wässeriger, manchmal auch leicht blutiger Flüssigkeit, öfters Gefühl des Eingeschlafenseins und Kribbelns, besonders nachts. Starke Schwellung der ganzen linken Extremität. Blaurote Verfärbung der Wade, zentral gelegen das borkenbedeckte Ulcus.

Therapie: Hochlagerung auf Kirschnerschiene, feuchte Verbände. Excision der Wunde und Calciumchlorid.
Ulcus überhäutet sich gut, Schwellung geht nach 3 Wochen vollkommen zurück, lediglich geringe Verfärbung um die Narbe bleibt bestehen, Entlassung mit Gummistrumpf.

17. FALL: Exstirpation zweier Steckschüsse bei einem 36 Jahre alten Mann, anschließend Thrombose und Ulcus cruris.

Therapie: Hochlagerung und feuchte Verbände und Calciumchlorid.

18. FALL: Cholcystektomie, Thrombose und Ulcus cruris.
56 jährige, adipöse Frau, 1922 Gallenblasenoperation in Aethernarkose, anschließend Thrombose der rechten unteren Extremität, allmählich bildet sich in der Knöchelgegend ein etwa 5-Markstück großes Ulcus, das nur zeitweise narbig ausheilte, um über kurz oder lang erneut wieder zu sezernieren. Die ganze Extremität ist geschwollen, druckempfindlich, livide Verfärbung um das Ulcus und geringe Varizenbildung, Bewegungseinschränkung in den Gelenken.

Therapie: Hochlagerung, feuchte Verbände und Calciumchlorid in üblichen Applikationen, 10 %ige Konzentration 20 ccm intravenös pro die. Diese Behandlung wird 5 Tage durchgeführt; das Ulcus verkleinert sich, die Granulationen werden frischer, Entlassung nach 2 Wochen mit Klebroverband.

19. FALL: Linksseitiger Ureterstein. Thrombose der rechten unteren Extremität.
59 jähriger Mann, seit 45 Jahren Psoriasis, vor 10 Tagen Uretersteinkolik. Entfernung eines linsengroßen Steines in Lokalanaesthesie. Anschwellung und starke Varizenzeichnung, blaurötliche Verfärbung der rechten Wadengegend; Druckempfindlichkeit der ganzen Extremität.

Therapie: Ruhigstellung auf Kirschnerschiene, feuchte Verbände und Calciumchlorid, täglich 20 ccm. Nach 7 Tagen vollkommene Heilung.

20. FALL: Laparotomie, Thrombose des rechten Beines.
19 jähriges Mädchen, Laparotomie wegen stumpfer Bauchverletzung, vor 5 Tagen in Aethernarkose. Diffuse Schwellung der rechten unteren Extremität, blaßblaue Verfärbung, keine Druckempfindlichkeit, geringe derbe Konsistenz gegenüber links, keine Venenstränge tastbar, fühlt sich wärmer an als links.

Therapie: Calciumchlorid 10 ccm pro die intravenös. Depotinjektionen in den linken Oberschenkel.
Nach vorübergehender Verschlechterung im Allgemeinbefinden (Kopfschmerzen, leichter Schwindel) trat nach 10 Tagen vollkommene Heilung ein, Entlassung mit Klebrobinde.

21. FALL: Erfrierung + Amputation der Zehe, Thrombose.
58 jähriger Mann, 1916 Kniegelenkentzündung, 1918 Erfrierung der linken großen Zehe, keine Therapie bis 1927, dann Salbenbehandlung, da Ulcus auftrat, Excision ohne Erfolg, Amputation der Zehe, Resektion des Metacarpale I, Ulcus jetzt in der Amputationsnarbe sichtbar als linsengroßes, sezernierendes Geschwür.

Therapie: Hochlagerung auf Kirschnerschiene, feuchte Verbände, Calciumbehandlung, die nach 16 Tagen verlassen wird, da weder ein Kleinerwerden des Ulcus noch Nachlassen der Schmerzen erreicht wird.
Lumbosakrale Sympathektomie. Beschwerdefrei entlassen.

22. FALL: Partus, Thrombose, Ulcus cruris.
45 jährige Frau. 1916 Venenentzündung am linken Bein. 1925 nach normaler Geburt Puerperalfieber, anschließend Thrombophlebitis und Varizen. Seither hat sich der variköse Komplex fast unverändert erhalten.
1930 bildet sich eine etwa pfennigstückgroße gerötete Stelle an der Innenseite des linken Unterschenkels, zwei Finger breit über dem Knöchel, die bald aufbricht und nun das typische Bild des Ulcus cruris bietet. Salbenverbände, feuchte Umschläge brachten des Geschwür nur zeitweise zur Ueberhäutung. Selbst eine damals durchgeführte Calciumbehandlung von 12 Tagen brachte keinen entscheidenden therapeutischen Effekt.

Therapie: Calciumchlorid wird in 20 ccm 10 %iger Lösung pro die appliziert. Bei der Injektion Wärmegefühl, mit Ausnahme der erkrankten Extremität, im ganzen Körper. 3 Spritzen beseitigen diesen abnormen Zustand. Nach 10 tägiger Kur vollkommene Herstellung, das Ulcus überhäutet sich gut, Entlassung mit Klebrobinde.

23. FALL: Furunkel, Thrombose im linken Bein.
42 jährige Frau. Vor 3 Jahren exstirpatio uteri totalis wegen Verdacht auf Karzinom. Leistenbeuge kirschgroßer, etwas schmerzhafter Lymphknoten. Am linken Gesäß kleinapfelgroßes Furunkel, das auf Sitzbad, Bier'sche Saugglocke und Solluxbestrahlung sich nach 3 Tagen entleert. 2 Tage später Thrombose am linken Ober- und Unterschenkel.

Therapie: Blutegel, feuchte Verbände und Calciumchlorid, das, mit 2—3 tägigen Zwischenräumen, während 15 Tagen gegeben wird. Abschwellung. Entfärbung und Schmerzlosigkeit sind die Folge. Entlassung nach $5^1/_2$ Wochen mit Gummistrumpf.

Die häufigste Form der Thrombose ist die lokale Wundthrombose. Hier haben wir normale Thrombocytenzahl und meistens, wenn nicht irgendeine andere Noxe hinzukommt (Kreislaufstörung oder Infektion), eine normale Resistenz der Blutplättchen. Da am Orte der Verletzung die Gefäßwandschädigung sehr stark ist und so die Luft zur Gefäßwand leicht Zutritt hat, entsteht eine neue Grenzfläche Luft—Blut, die auf die Thrombocyten wirkt. Ist die Resistenz der Plättchen nicht vermindert, so können die Oberflächenkräfte der unverletzten Gefäßwand, wenn der Defekt durch Gerinnsel verschlossen ist, keinen wesentlichen Einfluß mehr auf sie ausüben, es bleibt beim örtlichen Thrombus.

Unter den Operierten war der jüngste Kranke 16 Jahre, der älteste 59. Das Hauptkontingent stellten Prozesse, die mit entzündlich verändertem Wundgebiet einhergingen. Hier kam es zur Veränderung der Blutflüssigkeit, bzw. der Thrombocyten, und je

nach dem Grad der Infektion auch zu vermehrter lokaler Schädigung der Gefäßwand. Diese Beobachtung wurde insbesondere bei den Appendektomien gemacht. In allen Fällen handelte es sich um phlegmonöse, ulceröse oder ulcerösperforierte Veränderungen der Appendix. Bei den übrigen Kranken standen neben entzündlichen Veränderungen und Stauungen (Cholecystitis, Hernie, Ureterstein) irgendwelche Binnenregulationsanomalien vor, wie wir sie während der Gravidität (Calciumspiegelerniedrigung und manchmal auch Erhöhung, meistens in Mens III, sogenanntes „Ueberschießen des Zieles bei der Anpassung an den wachsenden Bedarf des Fetus") oder während der Menses beobachten.

Die Thrombose tritt dann während der 5—10 Tage ein, um bis in die 4.—5. Woche hin abzunehmen. Gerade in den ersten Tagen treten häufig Lungenerscheinungen auf, die irrtümlicherweise als Erkältung und örtliche Narkosefolgen gedeutet werden, bis am nächsten Tag das Auftreten von blutigem Sputum den wahren Charakter kleiner Embolien erkennen läßt.

Eine besondere Rolle scheint die Narkose zu spielen. Schon durch die Reizung und Lähmung des Atemzentrums findet die erste Beanspruchung des Kreislaufs statt. Weiter erfährt die Herzautomatie, die Blutverteilung und das Kohlensäuregleichgewicht in der Narkose eine starke Beeinflussung. Wymer hat die postoperative Wirkung von Aether, Chloroform und Avertin genauestens untersucht und gezeigt, daß die an der Binnenregulation beteiligten Komponente, wie die CO_2-Spannung, Alkalireserve usw. noch lange Zeit von der Norm abweichen.

Bei der Verwendung von Aether werden wohl am frühesten wieder physiologische Verhältnisse hergestellt, während durch Avertin die Binnenregulation am meisten gestört wird.

Nach der Narkose ist der Kreislauf, wenn keine Herzschädigung vorhanden war, in Ordnung, abgesehen von Verhältnissen der veränderten Binnenregulation, die mit den postoperativen Störungen des Gewebs- und Blutmechanismus zusammenhängen. Besonders sei hier wieder auf die schon früher erwähnte Störung der Isoionie hingewiesen. Ihre Regulation durch Calciumsalze wurde ausreichend behandelt.

Die in der Kirschner'schen Klinik viel angewandte Hochdruck-Lokalanaesthesie mit Novokain erfährt durch die Calciumapplikationen eine größere therapeutische Breite. Giussani hat festgestellt, daß bei Injektionen, die ein größeres Ausmaß erreichen (Herniotomien, Appendektomien) und dabei die Gefahr der Resorption von Kokain bieten, durch prophylaktische $CaCl_2$ (5 bis 10 ccm einer 10 %igen Lösung) die letale Dosis des Kokain erheblich heraufgedrückt wurde.

Im übrigen bewegen sich die postoperativen Störungen in zwei Hauptlinien:

1. Vermehrung des Gewebszerfalls,
2. Einschränkung der regulierenden Mechanismen.

Wie weit der postoperative Eiweißzerfall die Binnenregulation in Anspruch nimmt, zeigt das Verhalten des Rest-N. Er ist für die postoperativen Kreislaufverhältnisse von ausschlaggebender Bedeutung. Die im Gefolge von Operationen auftretende Verschiebung des Säure-Blasen-Gleichgewichts im Sinne einer Acidose steht in ursächlichem Zusammenhang.

Und gerade im Anschluß daran kommt es mit Vorliebe zur spontanen, fortschreitenden Fernthrombose. Die herrschende Ansicht ist, daß Acidose gleichzusetzen ist mit Veränderung der Benetzbarkeit der Gefäßwand. Gleichzeitig fand man eine Vermehrung der Blutplättchen und des Fibrinogens, was die Agglutination besonders begünstigt. Nach Boshamer, Killian, Sterlinger und v. Seemen wäre diese Agglutinationsneigung als Resistenzverminderung der Thrombocyten zu erklären. Inwieweit hier eine Calciumapplikation regulatorischen Effekt erzielen kann, ist leider nicht zu sagen, da die Angaben, ob alkalische Reaktion oder Säuerung durch $CaCl_2$ hervorgerufen war, so widersprechender Natur sind, daß hieraus kaum eindeutige Schlüsse gezogen werden.

Nun zu den nicht nach Operationen aufgetretenen Thrombosen.

1. FALL: 23 jährige Frau, pyknischer Typus, guter Allgemeinzustand. Familienanamnese belanglos. Kinderkrankheiten: Masern, Scharlach. Später nie mehr krank. Menses regelmäßig. Seit 3 Tagen Schmerzen beim Treppensteigen, besonders im Kniegelenk.

Befund: Innere Organe ohne Befund.
Extremitäten: rechts frei beweglich, links diffuse Schwellung, leichte Varizenzeichnung. Druckempfindlichkeit und starke Bewegungseinschränkung.

Therapie: Feuchte Verbände, Calciumchlorid in üblicher Applikation, Hochlagerung auf Kirschnerschiene. Im Verlauf von 8 Tagen war das Bein vollkommen abgeschwollen und schmerzfrei. Entlassung.

2. FALL: 17 jähriger Arbeiter, mittelgroß, gracil gebaut, ausreichender Allgemeinzustand. Familienanamnese ohne Besonderheit. Mit 3 Jahren hatte der Kranke die ersten Beschwerden beim Gehen. 2 Jahre ambulatorische Behandlung in der hiesigen Kinderklinik. Seit 2 Tagen zunehmende Schmerzen in der linken Bauchseite.

Befund: Herz: zweiter Ton akzentuiert, Aktion regelmäßig. Temperatur 37,5 Grad. Leukocyten 8000.

Lokalbefund: Das Abdomen zeigt leichte Varizenzeichnung von der Leistenbeuge bis etwa in Nabelhöhe, ausgeprägte Druckschmerzhaftigkeit.
Extremitäten: Deutliche Varizen, besonders rechts. Dicker Safenastrang, keine subjektiven Beschwerden. Da die Anomalie schon im frühen Kindesalter begann, fahndet man auf eine kongenitale Mißbildung im Sinne des caput medusae (Pfortader oder Cavamißbildung). Die jetzigen Zustände zeugen von einer Thrombose der Ektasien.

Therapie (vor 2 Jahren): Bettruhe, Alkoholumschläge, nach 10 Tagen beschwerdefrei entlassen. Es wird dem Kranken angeraten, keine schwere körperliche Arbeit zu verrichten.
Nach 9 Monaten erneute Aufnahme. Zustand wesentlich verschlimmert, die Varizen reichen fast bis zur Achselhöhle, leichte Druckschmerzhaftigkeit. Er hatte trotz des Verbotes schwere Arbeit verrichtet.

Therapie: Calciuminjektionen. Nach 7 Tagen Entlassung mit Leibbinde, subjektiv beschwerdefrei.

3. FALL: Gonitis rheumatica. Thrombose des rechten Unterschenkels. 37jähriger, kräftiger Mann, früher öfters rheumatische Beschwerden, linksseitig Ischias, während des Krieges beiderseitige Beingeschwüre. Kranker leidet seit 4 Wochen an Ausfluß und bekam nach einigen Tagen ziehende Schmerzen im Knie-, Knöchel-, Hüft- und Ellenbogengelenk. Dann begann das rechte Kniegelenk schmerzhaft anzuschwellen. Infektio venera negatur (Ausstrich mehrmals: Go negativ). Röntgenologisch entzündlicher Prozeß, Knochenzerstörung.

Befund: Innere Organe ohne Besonderheiten, ebenso Nervensystem. Genitale, Testis und Prostata ohne pathologischen Befund.
Extremitäten: Kniegelenk rechts stark geschwollen, bewegungsschmerzhaft, die Extremität ist im ganzen etwas dicker als links, die Wadengegend ist druckschmerzhaft und der Verlauf der Vena tibialis posterior ist als starrer Strang fühlbar. Auf dem Fußrücken lassen sich Dellen eindrücken.

Therapie: Punktion des Gelenkes (120 ccm eitriger Flüssigkeit, Go. unbedingt negativ). 2 Blutegel und Calciumchlorid 20 ccm pro die intravenös. Am vierten Tag eine Depotspritze epifascial (Ulcus). Entlassung in orthopädische Nachbehandlung, aus der der Kranke nach 9 Wochen entlassen wurde.
Nachuntersuchung: Beschwerdefrei.

4. FALL: Ulcus cruris, Thrombose.
54jähriger Mann, vor 5 Jahren fiel er beim Ausüben seines Berufes vom Baugerüst. Unterarmfraktur, Beckenfraktur und Unterschenkelbruch, tiefe Fleischwunde an der medialen Seite des linken Unterschenkels. Zunächst Heilung der Frakturen, lediglich die leicht überhäutete Ulcerationsstelle am Unterschenkel schmerzte von Zeit zu Zeit, brach öfters auf und sezernierte sehr stark. Durch fleißiges Baden brachte er das Ulcus immer wieder zur Heilung; dieses Mal versagte die Therapie.

Therapie: 3 Tage Trockenverband, Hochlagerung auf Kirschnerschiene und 14 Tage hindurch täglich 20 ccm $CaCl_2$-Injektionen.
Etwa bei der 10. Spritze zeigt das Ulcus Granulationswärzchenbildung und hat sich im Verlaufe von 4 Wochen gut überhäutet. Anlegen eines Klebroverbandes und beschwerdefrei entlassen.

5. FALL: Ulcus cruris. Thrombose.
59 jährige Frau, leicht adipöser Habitus, neurolabil. Familienanamnese belanglos. Mit 39 Jahren Tuberkulose (Bluthusten). Behandlung mit Tuberkulin, seither keinerlei diesbezügliche Beschwerden. Vor 3 Jahren Nervenzusammenbruch, Hypertension, 3 Wochen in der hiesigen Medizinischen Klinik. März 1934 Unfall, Knieerguß, vollkommene Heilung.
Vor 7 Wochen erneute Verletzung am rechten Unterschenkel, Schnittwunde, Nahtverschluß, restlose Ausheilung.
6 Wochen später plötzlich Schüttelfrost, Temperatur 39,8 Grad, diffuse Schwellung der rechten unteren Extremität, geringe Varizenzeichnung. Bläuliche Verfärbung, zentral die alte Narbe, die etwas sezerniert.

Lokalbefund: An der Medialseite des rechten Unterschenkels, handbreit über dem Knöchel, eine etwa 8 cm lange, 3—4 cm breite, granulierende, nässende, geschwürige Wunde. Vom oberen Rand des Ulcus an zeigt der rechte Unterschenkel nach distal im ganzen cyanotische Verfärbung, Varizenbildung.

Therapie: Ruhigstellung, Zinkleimverband, Calciumchlorid in üblicher Form 20 ccm am 1., 4. und 7. Tag. Das Ulcus zeigt rapide Heilungstendenz, livide Verfärbung verschwindet, lediglich geringe Varizen. Nach 4 Wochen teilweiser ambulanter Calciumtherapie beschwerdefrei mit gut überhäuteter Narbe entlassen. Gummistrumpf wird seither getragen.

6. FALL: Exostose, Thrombose.
76 jähriger, rüstiger, gut aussehender Greis (Weingesicht). Mutter hatte Larynxtuberkulose, Vater Beinleiden. Er selbst erkrankte vor 48 Jahren an Osteomyelitis des linken Beines, mit 50 Jahren Ischias (4 Wochen in hiesiger Medizinischen Klinik).
Vor $1^1/_2$ Jahren wird röntgenologisch Exostose des proximalen Endes der Endphalanx der Großzehe rechts festgestellt. 2 Monate in der Chirurgischen Klinik hier. Vollkommene Heilung.
11 Monate später Thrombose der rechten unteren Extremität.

Lokalbefund: Starke ödematöse Schwellung und Varizenzeichnung am rechten Bein, Druckschmerzhaftigkeit, 2 cm großes Ulcus an der Großzehe, Leistendrüsenschwellung.

Therapie: Blutegel, $CaCl_2$, Hochlagerung auf Kirschnerschiene; lokal Perubalsam.
Wunde granuliert gut zu. Schwellung der Extremität geht zurück, lediglich geringe Varizen sistieren. Entlassung nach 5 Wochen mit Gummistrumpf, subjektiv beschwerdefrei.

7. FALL: Herzinsuffizienz, Thrombose am linken Unterschenkel.
38 jährige Frau, adipös, blasse Hautfarbe, leichte Cyanose der

Lippen, bei leichten Körperanstrengungen Dyspnoe, über der Mitralis systolisches Geräusch.
Vor 8 Tagen diffuse Schwellung des linken Beines und leichte, aber schon länger bestehende Varizenzeichnung, der Unterschenkel ist geringfügig livide verfärbt, starke Druckempfindlichkeit.

Therapie: Hochlagerung, Klebrobinde, Herztherapie. Calciuminjektionen. Entlassung beschwerdefrei nach 4 Wochen mit Gummistrumpf. Schonung.

8. FALL: Oedem des linken Unterschenkels, Thrombose. Ulcus cruris.
51 jährige Frau, mittelgroß, adipös, hatte früher ein Unterschenkelgeschwür, das sich nach längerem Hinziehen endlich geschlossen hatte. Vor 9 Tagen heftige Schmerzen über der Tibia, diffuse Schwellung der Extremitäten, Druckschmerzhaftigkeit.

Befund: Herz: etwas nach links dilatiert, Blutdruck 135/85. Töne rein, Aktion regelmäßig. Lungen, sonstige innere Organe und Nervensystem o. B.

Lokalbefund: Beide Unterschenkel stark ödematös geschwollen, an der Innenseite links geringe braune Pigmentierung, im unteren Teil Infiltration, leichte livide Verfärbung, beginnendes Ulcus.

Therapie: Hochlagerung, am 2. und 3. Tag 10 ccm $CaCl_2$ in üblicher Konzentration, Entlassung nach 4 Wochen, Extremität vollkommen abgeschwollen, mit gut überhäutetem, altem Ulcus; das beginnende neue wurde an seinem Aufbrechen verhindert, schmerzfrei. Klebrobinde.

9. FALL: Thrombophlebitis am linken Unter- und Oberschenkel.
29 jähriger Mann, pyknisch, Neigung zu Korpulenz, guter Allgemeinzustand. Innere Organe und Nervensystem ohne pathologischen Befund.
Vor 6 Jahren Thrombose am rechten Bein im Anschluß an schwerste körperliche Arbeit. Damals feuchte Verbände. Vollkommene Heilung.

Jetzige Beschwerden: Seit 6 Wochen diffuse Schwellung der linken unteren Extremität, zwischendurch Behandlung mit Calciumchlorid, Extremität wurde weiter kaum geschont (SA.-Dienst, Beruf). Kein therapeutischer Effekt. Lokalbefund zeigt außerdem an der Innenseite des Ober- und Unterschenkels rötlich-gelbe, deutlich verhärtete, enorme, druckschmerzhafte Stränge.

Therapie: Hochlagerung, Bettruhe. Feuchte Verbände. 20 ccm Calcium pro Tag. Blutegel.
Nach 5 Wochen Entlassung. Schwellung ging nach der dritten Injektion langsam zurück. Venenstränge waren kaum fühlbar, keine Schmerzhaftigkeit mehr. Gummistrumpf wird noch mehrere Wochen getragen. Vollkommene Heilung.

10. FALL: Alte Osteomyelitis. Ulcus cruris. Thrombose.
39 jährige Frau, etwas untersetzt, ausreichender Ernährungszustand.

1908 am Unterschenkel links, nach längerem Tragen zu enger hoher Schnürschuhe, kleine Blase, die sich infizierte, eiterte. Incision, Entfernung mehrerer kleiner Knochensequester. Die Wunde granulierte gut zu. Beschwerdefrei.
1928 brach das alte Ulcus erneut auf, sezernierte stark, feuchte Verbände sorgten in 3 Wochen für gute Ueberhäutung. Jetzt nach 7 Jahren bricht das Ulcus wieder auf.

Lokalbefund: In den unteren zwei Drittel des diffus geschwollenen Unterschenkels zahlreiche variköse Knoten, geringe Strangbildung, Druckschmerzhaftigkeit, im mittleren Drittel medial eine 18 cm lange, oben überhäutete und unten etwa hälftig mit gelbbrauner Borke bedeckte Wunde, die leicht sezerniert. Unterhalb und oberhalb des inneren Knöchels zwei strahlige, reizlose Narben, leicht livide Verfärbung dieser Gegend, mehrere gerötete, pfennigstückgroße Hautpartien, Varizenzeichnung. Beschleunigte B.K.S. 28/45. Leukocyten 8200.

Therapie: 12 Tage hindurch, neben örtlichen Mitteln, Calciumchlorid 20 ccm pro die.
Im unteren Drittel des Narbengebietes hat sich eine Eiterblase gebildet, Incision und Entleerung, gute Heilungstendenz, nach 4 Wochen ist das Ulcus überhäutet. Schwellung fast zur Norm zurückgegangen, Varizenzeichnung nurmehr gering. Entlassung mit Klebroverband.

11. FALL: Ulcus cruris, Thrombose.
69 jähriger Mann, kräftig, untersetzt, guter Allgemeinzustand.
Mutter mit 70 Jahren an Wassersucht gestorben, Vater mit 75 Jahren Schlaganfall.
Mit 60 Jahren Fraktur des linken Unterschenkels (Hufschlag), anschließend Thrombophlebitis links. Langsame Blauverfärbung und Ulcera crura, die seither bestehen und ab und zu aufbrechen.

Befund: Starke Schwellung des ganzen rechten Beines. Das linke Bein ist nur wenig verdickt und zeigt an der vorderen Tibiakante ein längliches, nicht sehr tiefes Ulcus, lateral davon weitere 3 kleine, tiefe Geschwüre.

Masse:	rechts:	links:
Knöchel	25 cm	23 cm
Wade	38 cm	35,4 cm
Knie	40 cm	38 cm
15 cm oberhalb der Patella	50 cm	48 cm

Therapie: Hochlagerung (Kirschnerschiene), Zinkleimverband und Calcium, langsame Heilung. Granulation und gute Ueberhäutung der Ulcera. Fortsetzung der Injektionstherapie. Abnahme der Verfärbung. Rückgang der Schwellung.
Nach 25 Tagen Entlassung, Zinkleimverband wird weiter getragen.

12. FALL: Varizen, altes Ulcus cruris, Thrombose.
54 jähriger Straßenbahnschaffner, kleiner pyknischer Typus, guter Allgemeinzustand. Familienanamnese belanglos. Varizen 1914 operativ verödet. Vor 3 Jahren Thrombophlebitis der

linken unteren Extremität. Vor 10 Tagen ödematöse Schwellung, leichte rotblaue Verfärbung des Beines, medial derbe, druckempfindliche Stränge in der Tiefe nachweisbar.

Therapie: Hochlagerung, Calciuminjektionen, Klebroverband. Entlassung nach 14 Tagen vollkommen beschwerdefrei.

13. FALL: Ulcus cruris, Thrombose.

59jähriger Landwirt, mittelgroß, blasse Hautfarbe, ausreichender Allgemeinzustand. Innere Organe und Nervensystem o. B. Sonstige Anamnese belanglos.

Früher öfters „offene Beine", immer Schmerzen bei längerem Gehen, etwa vor 7 Tagen, nach angestrengter Feldarbeit, Schwellung besonders des rechten Beines, Blauverfärbung, alte Ulcera seien aufgebrochen.

Befund: 3-Pfennig-Stück große Ulcera an der vorderen Tibiakante, mit Borken bedeckt, leichte Sekretion.

Therapie: Hochlagerung, feuchte Verbände; täglich 10 Minuten Fön, Calciuminjektion, und zwar am Anfang die hohen Dosen, 20 ccm, bis Heilungstendenz eintrat (nach der 7. Injektion), dann kleine Dosen, 10 ccm, ein über den anderen Tag. Entlassung: nach 4 Wochen mit Trikotschlauchverband. Ulcera gut überhäutet. Schwellung und Verfärbung fast verschwunden.

14. FALL: Erysipel, Thrombophlebitis.

53jährige, adipöse, blasse Frau, cyanotische Lippen (Herz verbreitert, Geräusch über der Spitze, Töne unrein), Zahncaries, Fötor ex ore. 8 Geburten, 2 Aborte. Letzter Partus: Oedeme der Beine, Karellkur. Vorübergehende Besserung.

Vor 2 Jahren erste Anzeichen beginnenden Klimakteriums. Dreimal im Anschluß an die unregelmäßigen, verstärkten, verlängerten Menstruationen Thrombophlebitis des linken Beines. Vor 3 Tagen Schüttelfrost. Erysipel am linken Bein im unteren Drittel des Unterschenkels und gleich darauf leichte Schwellung der anderen Extremität. Druckempfindliche, derbe Venenstränge von der Fossa poplitea 20 cm abwärts nachweisbar.

Therapie: Hochlagerung auf Kirschnerschiene.

Erysipel: Chloraminumschläge; Thrombose: Calciuminjektionen täglich 10 ccm.

Entlassung nach 11 Tagen, vollkommen beschwerdefrei.

15. FALL: Thrombose beider Beine.

32jähriger, mittelgroßer, sehniger Mann von gesunder Hautfarbe. Vor 6 Jahren Malaria (Behandlung in Tübingen).

Seit 2 Jahren häufig auftretende Wadenkrämpfe. Varizenbildung, die immer stärker wurde. Varizenverödung vor 5 Wochen (Professor Linser, hypertonische NaCl-Lösung), bald danach Entzündungserscheinungen in den Unterschenkelvenen. Beide Beine zeigen leichte Rötung und diffuse Schwellung, medial in der Tiefe und in den Unterschenkeln derbe, druckschmerzhafte Stränge fühlbar.

Therapie: Hochlagerung, feuchter Verband, täglich 20 ccm $CaCl_2$. Schon nach 5 Tagen Entlassung in ambulante Behandlung, die noch 3 Wochen fortgesetzt wurde. Beschwerdefrei.

16. FALL: Ulcus cruris, Thrombose.
20 jähriger, kräftiger Mann. Varizen an beiden Beinen, links stärker als rechts, kleines Ulcus links in der Mitte der Tibiakante; vor 8 Tagen Thrombose beider Extremitäten, diffuse Schwellung, Kältegefühl und derbe Härte der Beine.

Therapie: Hochlagerung, Zinkleimverband, Scharlachrotverbände, 10 Calciuminjektionen in unregelmäßigen Abständen. Langsame Ueberhäutung des Geschwürs, rasche Abnahme der Oedeme, geringer Rückgang der Venenzeichnung.
Entlassung nach 23 Tagen mit Klebrobinde.

17. FALL: Ulcus cruris, Thrombophlebitis.
36 jährige Frau.

Therapie: Hochlagerung, Calcium, Klebroverband.
Entlassung nach 5 Wochen mit überhäutetem Ulcus in ambulatorische Calciumbehandlung. Nach 3 weiteren Wochen wird die Kranke vollkommen beschwerdefrei entlassen.

18. FALL: 42 jährige Frau, schlechtheilendes Ulcus, Thrombose des linken Beines.

Therapie: Zinkleimverband, feuchte Verbände, Calcium.
Entlassung mit gut überhäutetem Ulcus und nur leichter Schwellung der Beine. Klebrobinde.

19. FALL: 62 jährige Frau, Ulcus cruris, Thrombose.

Therapie: Hochlagerung, feuchte Verbände, Calcium.
Entlassung mit leichtem Oedem, geringen Varizen und einem gut überhäuteten Ulcus.

20. FALL: Thrombose in der linken unteren Extremität.
61 jährige Frau.

Therapie: Hochlagerung, Calcium, Blutegel.
Entlassung nach 15 Tagen mit Gummistrumpf.

21. FALL: 57 jähriger Mann, Thrombose in beiden Beinen.

Therapie: Hochlagerung, Calcium, Blutegel.
Entlassung nach 3 Wochen mit Gummistrumpf.

22. FALL: 48 jährige Frau, Ulcus cruris, Thrombose.

Therapie: Hochlagerung, feuchter Verband. Calcium.
Gute Ueberhäutung des Ulcus, Ausheilung der Thrombose. Entlassung mit Klebroverband.

23. FALL: 37 jährige Frau, Varizen, Ulcus cruris, Thrombose.

Therapie: Ruhigstellung auf Kirschnerschiene, anfangs feuchte Verbände, später Klebrobinde. Injektion mit Calcium-Sandoz.
Entlassung mit gut überhäutetem Ulcus (blau-bräunliche Färbung). Klebrobinde wird weiter getragen.

24. FALL: Ulcus cruris, Thrombose.

Therapie: Hochlagerung, feuchte Verbände. Calcium. Entlassung in beschwerdefreiem Zustand, Klebrobinde soll noch mehrere Wochen getragen werden.

Abgesehen von den durch Kreislaufkomplikationen hervorgerufenen Thrombosen können wir klinisch, wenn wir unsere Fälle näher betrachten, zwei große Hauptgruppen unterscheiden, die subakut chronischen und die chronisch rezidivierenden Formen; die Entzündung stellt also auch hier den weitaus größten Prozentsatz unseres Krankengutes. Schon bei unseren Erörterungen über die Thrombogenese wurden wir in unserer Auffassung bestärkt, daß eine Aenderung der Beziehungen zwischen Blut und Gefäßwand die Grundlage einer Thrombose bildet. Diese Aenderung kann ausgelöst werden durch eine gesteigerte Resorptionsleistung gegenüber Krankheitskeimen oder eiweißartigen Stoffen. Es kommt zu Niederschlagsbildungen oder zelligen Reaktionen am Gefäßendothel. Die Verfolgung der Endothelveränderung hat uns bereits zu der vielerörterten Frage der Rolle der Infektion geführt. Immerhin wird von pathologischer Seite eine über 52 %ige Beteiligung angegeben. Diese Tatsache wird um so eindringlicher, wenn man die Thrombosen nach Kriegsverletzungen, nach Unfällen oder Operationen mit langdauerndem kompliziertem Wundverlauf, nach allgemeinen oder örtlichen infektiösen Einflüssen betrachtet.

Die klinisch bei meinen Fällen beobachtete günstige Wirkung der Calciumtherapie hat meiner Ansicht nach zum größten Teil ihre Ursache in der antiphlogistischen und antiödematösen Wirkung auf den Organismus. Diese dem Calcium spezifisch zukommende Eigenschaft wurde zuerst von Chiari und Januschke in verschiedentlicher Weise am Tierversuch demonstriert. Damit war man in die interessanten Beziehungen, die zwischen den verschiedenen Ionen, K, Ca, Na usw. bestehen, eingedrungen und hat nun begonnen, das Verhältnis von Entzündung und Säure-Blasen-Gleichgewicht zu studieren. Künstliches Ca-Uebergewicht ruft in der umspülenden Flüssigkeit eine Reaktionsveränderung hervor, entweder nach der sauren oder alkalischen Seite. Besieht man zunächst die von klinischer Seite gemachten Erfahrungen, so entnimmt man daraus, daß eine künstliche Aenderung der Reaktion nach der sauren Seite die Heilungstendenz der Gewebe fördert. Dagegen sind viele andere Autoren, darunter auch Chiari

und Januschke der Ansicht, daß in den Organismus eingeführtes Calciumchlorid eine alkalische Reaktion auslöst. Wie dem auch sei, jedenfalls wird durch enterale oder parenterale Zufuhr gewisser Elektrolyte die Reaktion des Körpers verändert, und zwar bei Zufuhr von $CaCl_2$ wahrscheinlich nach der sauren Seite, denn Bicarbonat wird nach und nach durch Chlorid ersetzt.

Die zweite dem Calcium zukommende Wirkung ist der Einfluß auf die Störungen der Flüssigkeitsbewegung. Neben den mechanischen und osmotischen Kräften als den unterhaltenden Triebkräften spielt eine wesentliche Rolle das Bindungsvermögen der verschiedenen Kolloide für Wasser. Eine Aenderung des Kolloids bedingt auch eine Aenderung des Bindungsvermögens. Die Elektrolyte besitzen nun einen maßgebenden Einfluß auf den Zustand der Kolloide. Wie im einzelnen die Regulation durch sie stattfindet, darüber bestehen nur unbestimmte Vorstellungen. Von grundsätzlicher Bedeutung ist nur die Feststellung, daß eine Quellungsverschiebung von Bindegewebe zu Zelle in Zusammenhang mit der H- bzw. OH-Ionenkonzentration steht. Eine Entquellung des Bindegewebes macht eine Milieuverschiebung nach der sauren Seite und eine Alkalose verursacht eine Quellung der Zelle, oder mit anderen Worten, es wird Wasserabgabe und umgekehrt bewirkt. Daß die glänzenden therapeutischen Effekte durch die austrocknende Wirkung des Calciums erreicht wurden, bezeugen diejenigen Fälle, bei denen es unter der Behandlung gelang, die subjektiven Beschwerden zum Verschwinden zu bringen. Bei der Therapie der Thrombose steht hinsichtlich der Erfolgsbeurteilung immer die Frage im Vordergrund, in welcher Zeit gelingt es, die subjektiven Beschwerden zum Abklingen zu bringen, denn der Hauptgrund liegt in der Verschleppung der Anfangsstadien, wo wir meistens nur subjektive Beschwerden haben. Sind dann Schmerzfreiheit und Abschwellung erreicht, so geht auch bald danach die Konfiguration der Extremität zurück. Es ist von großer Bedeutung, möglichst die Krankheit im Keim zu ersticken, da eine Verschleppung zu ausgedehnter Induration und damit auch zu chronischen Stauungszuständen führt. Die Blut- und Lymphkapillaren werden maximal überdehnt, die Extremitäten fühlen sich kalt an, werden cyanotisch, das Gewebe wird ernährungsgestört, geringste exogene Einflüsse können dann die schwersten Ulcera bringen.

Im allgemeinen gelingt es relativ schnell, durch die Calciumtherapie auch die Folgezustände derart wirkungsvoll zu beeinflussen, daß nach etwa 4—5 Wochen ein Zustand erreicht wird, der es dem Kranken gestattet, wenigstens in nahezu symtomlosem Zustand nach Hause oder in ambulatorische Weiterbehand-

lung entlassen zu werden. Besonders eklatant sind die Erfolge bei den Ulcera gewesen. Und zwar wurde meist schon nach wenigen Injektionen eine ganz offensichtliche Aktivität der Granulationen beobachtet, woran sich Heilung und schöne Ueberhäutung anschloß. Und doch gibt es andererseits eine ganze Reihe von Fällen, die auf die Therapie erst nach mehreren Injektionen ansprechen, dann langsam ausheilen. Andere bleiben dagegen vollkommen resistent gegenüber Calcium. Man kann beobachten, daß die anfänglich eklatante Heilungstendenz verloren geht, von einem gewissen Zeitpunkt an, wie in Fall 21, war sogar eine gegenteilige Wirkung festzustellen. Wahrscheinlich ist für dieses Phänomen der Wettlauf der Ionen in der gegenseitigen Anpassung aneinander verantwortlich zu machen, indem bald das eine bald das andere Ion über das Ziel hinausschießt.

Die erfolgreiche Durchführung der Therapie hängt wesentlich von dem Vorhandensein gut ausgebildeter Armvenen ab, da sie nur die einzige relativ ungefährliche Applikationspforte bilden. Das Behandlungsschema ist das gleiche wie es Erich Bumm angegeben hat, je nach der Schwere und Dauer des einzelnen Falles ist die Dosis vorsichtig zu individualisieren.

Wir beginnen nach dem ersten Auftreten der Erscheinungen bei der frischen Thrombose mit einer Darreichung von mindestens 10 ccm der 10 %igen Calciumchloridlösung, wie sie die Firma Hageda auf den Markt bringt. Und zwar injizieren wir 5—6 mal hintereinander, um dann 2—3 Tage Pause einzuschalten. Von vielen ausländischen Kliniken (besonders in Amerika) werden die Glukonate dem Chlorid vorgezogen. Wir sehen das Gegenteil in der Wirkung und können schon E. Bumm glauben, der das Calciumchlorid „das Präparat der Wahl" nannte, obwohl seine Applikationen nicht einfach und besonders in der Hand des Ungeübten zu paravenöser Injektion und zur Nekrose führen kann. Die Injektion wird immer mit einer besonders dicken Nadel vorgenommen, die abgeschliffen sein muß, und zwar aus zwei Gründen: Einmal fühlt man ganz deutlich, wenn die Kanüle in die Venenwand eindringt, zum anderen schützt sie vor paravenöser Injektion; denn solange sie sich im Venenlumen befindet, wird man nur einen leichten Druck auf den Stempel ausüben brauchen; wenn man den Druck verstärken muß, sitzt die Kanüle paravenös.

Gegenüber der nackten Calciumtherapie, die wir nur bei frischen Thrombosen anwenden, werden die Folgezustände, von der geringsten Verschleppung angefangen bis zur unförmigsten Konfiguration der Extremität, außerdem noch mit örtlichen Maßnahmen, feuchten Verbänden, Zinkleim-, Scharlachrot- oder Klebro-

binden und vor allem mit Blutegeln behandelt. Alle diese Behandlungsmaßnahmen besitzen aber nurmehr eine geringe, die Calciumtherapie unterstützende Wirkung, oder sie sind dazu angetan, einen einmal erreichten Effekt der Therapie aufrecht zu erhalten.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich es nicht versäumen, Herrn Professor Zukschwerdt für die freundliche Ueberlassung des Themas und die Unterstützung bei meiner Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Schrifttumsnachweis

M. H. Fischer: Die Wasserbindung in Oedemen. I. Band der Kolloidchemie der Wasserbindungen. Med. Koloidallehre Lichtwitz, Liesegang und Spiro (1935).

H. Lampert: Die physikalische Seite des Gerinnungsproblems und ihre praktische Bedeutung (1931).

H. Handorwsky: Leitfaden der Kolloidchemie für Biologen und Mediziner (1925).

A. Dietrich: Thrombose, ihre Grundlagen und Bedeutung (1932).

K. Geissendörfer: Thrombose und Embolie.

P. John Borler und Waltmann Walters: The toxicity and role of excretion of calcium chlorid from the bloodstream. Ann. of Surg., Bd. 80, Nr. 4, S. 545 (1934).

E. Kaufmann: Klin. Wochenschr., Jahrg. 5, Nr. 11, S. 453—455 (1926).

E. Rothlin: Schweiz. med. Wochenschr. 57, Nr. 17, S. 388 (1927).

Mario Giussani: Antagonismo fisiologico fra calcio e cocaino e sue applicazioni terapeutische. Atti Soc. lombardo Sci. med. e biol., Bd. 17, S. 47.

Stanislaus Szurek: Effeciency and advantages of calcium glukonate as a therapeutic agent. Proc. Soc. exper. Biol. a Med., Bd. 52, S. 773 (1926).

Erich Bumm: Mitt. aus den Grenzgebieten zwischen Med. und Chirurg., Bd. 43, S. 1 ff.

— Deutsche Ztschr. f. Chirurgie, Bd. 242, S. 628 ff.

H. Lampert: Thrombose und Embolie in kolloidchemischer Betrachtung (1933).

O. Nordmann: Thrombose und Embolie. Chirurg 1931, Heft 19—24.

P. Rutinger: Med. Klinik 1932, S. 412.

H. Lampert: Med. Klinik 1932, S. 592.

H. G. Oden: Blutegeltherapie. Med. Klinik 1933, S. 687.

Th. Konschegg: Münchner Med. Wochenschr. 1931.

M. Adler: Der Calciumspiegel während der Gestationsperiode. Archiv für Gynäkologie, Bd. 143, S. 236.

Archiv für klin. Chirurgie, Bd. 181, S. 176 (1935).

Brun's Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 152, Heft 3.

König: Experimentelle Untersuchung über Bedeutung des Kernzerfalls für die Entstehung der Thrombose. Archiv für klin. Chirurgie 1931, S. 238.

A. L. Liebermann und M. Zimmermann: The therapeutic effekts of Ca-glukonate on thrombophlebitic edema. Journal of Pharmakologie and experimentel Therapeut., Nr. 48, S. 301—304.

C. Doelter: Handbuch der Mineralchemie V, S. 5.

A. Kaffler: Med. Klinik, Jahrg. 26, S. 1675 (1930).

B. Stuber und K. Lang: Archiv für experim. Pathologie und Therapie, Bd. 154, S. 22.

F. Weilzung: Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 167, S. 71.

Rupp: Postoperative Thrombose und Lungenembolie. Archiv für klin. Chirurgie, Bd. 115.

A. Fonio: Die Gerinnung des Blutes. Handbuch der normal. und path. Physiolog., Bd. 6, Kap. I.

Fuchs: Ztschr. für experim. Med., Bd. 79, S. 76 ff.

I. Tannenberg und Fischer-Wasels: Handbuch der normal. und path. Physiolog., Bd. 7.

Baumgarten: Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase im Lichte neuerer Forschung.

Tetzner: Ztschr. für experim. Med., Bd. 64, Heft 3.

Ribbert: Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, S. 34; Bd. 42, S. 1.

Ebert und Schimmelbusch: Virchow's Archiv, Bd. 1, S. 572; Bd. 101, S. 201.

Siegmund: Verhandl. der deutsch. Gesellsch. für Pathol. (1923).

Gutschky: Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. 34.

Krehl-Marchand: Handbuch der allgem. Patholog., Bd. 2.

Boshamer: Klin. Wochenschr., Bd. 6 (1927).

Seemen: Deutsche Zeitschr. für Chirurg., Bd. 223, S. 1.

Starlinger: Klin. Wochenschr., Bd. 9, S. 1113.

C. Dienst und W. Klodt: Beitrag zum Natriumstoffwechsel Oedemkranker. Med. Welt 1936, Heft 1, S. 9.

Heuser: Deutsche Z. Chirurg., Bd. 1010, S. 132.

Le Sourd, Pagniez: Cr. Soc. Biol., Bd. 11.

Opitz und Schober: Jahresb. der Khlde., Bd. 102.

M. Aynaud und Achard: Cr. Soc. Biol. Paris, Bd. 65, S. 332.

Prakasch und Dhare: Journ. Physikal. Chem., Bd. 35, S. 629.

Nausako Schondoh: Okayama, Igakkai Jasshi, Bd. 42.

Martin und Frey zitiert nach Geissendörfer.

Heubner, Rona und Zondek zitiert nach Bumm.

R. Paas: Behandl. und Prophylaxe der postoperat. Thrombose und der Thrombophleb. mit elast. Kompressionsverbänden.

Hans Winterstein: Die Narkose.

Lebenslauf

Am 4. August 1910 wurde ich in Mannheim als Sohn des Geschäftsführers Franz Schönsiegel und seiner Ehefrau Karoline geb. Scholl geboren. Nachdem ich Ostern 1931 die Reifeprüfung an der Lessing-Oberrealschule in Mannheim abgelegt hatte, belegte ich während drei Semestern zunächst Zahnmedizin an der Universität Heidelberg. Im vierten Semester belegte ich Medizin und konnte nach dem fünften Semester unter Anrechnung der drei zahnmedizinischen Semester das medizinische Physikum bestehen. Die folgenden Semester wurden in Berlin und Heidelberg besucht. Am 11. März 1937 bestand ich die ärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Heidelberg, und es wurde mir die Genehmigung erteilt, in das praktische Jahr einzutreten. Vom 24. März 1937 bis 30. April 1937 war ich als Praktikant im Theresienkrankenhaus Mannheim beschäftigt und befinde mich seit 1. Mai 1937 als Praktikant in der orthopädischen Klinik der Universität Heidelberg in Heidelberg-Schlierbach.